



TITLE:

Tandem PSAによる前立腺癌の診断

AUTHOR(S):

岡根谷, 利一; 水沢, 弘哉; 田口, 功; 米山, 威久

CITATION:

岡根谷, 利一 ...[et al]. Tandem PSAによる前立腺癌の診断. 泌尿器科紀要
1996, 42(11): 861-867

ISSUE DATE:

1996-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115852>

RIGHT:

Tandem PSA[®] による前立腺癌の診断

国立松本病院泌尿器科 (部長 : 米山威久)

岡根谷利一, 水沢 弘哉, 田口 功, 米山 威久

CLINICAL EVALUATION OF TANDEM PSA[®] FOR THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PROSTATE CANCER

Toshikazu OKANEYA, Hiroya MIZUSAWA, Isao TAGUCHI and Takehisa YONEYAMA

From the Department of Urology, Matsumoto National Hospital

The Tandem PSA[®] test was performed simultaneously with assay of Markit-M PA[®] and γ -seminoprotein to determine its usefulness for the diagnosis of prostate cancer in a total of 81 patients with prostate diseases. The diagnosis was untreated prostate cancer in 16 patients including 2 with T1c tumor, benign prostatic hyperplasia in 56 patients, and other diseases in 9 patients.

Tandem PSA[®], Markit-M PA[®], and γ -seminoprotein showed a sensitivity of 81.3, 62.5, and 68.8%, respectively, while the specificity was 67.7, 81.5, and 72.3%, respectively. Tandem PSA[®] had the highest sensitivity, although the specificity and accuracy were the lowest.

These results were considered to be due to the fact that the PSA level becomes significantly higher with an increase in the weight of benign prostatic hyperplasia. This indicates that the PSA density should be considered to improve the specificity of Tandem PSA[®].

Use of the Tandem PSA[®]/ γ -seminoprotein ratio was also examined as a possible method which might improve the specificity. Patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer had a ratio of 1.53 ± 0.966 and 3.21 ± 1.811 (mean plus standard deviation), respectively, and these 2 groups showed a significant difference ($p=0.0008$).

This indicates that calculation of the Tandem PSA[®]/ γ -seminoprotein ratio may be useful to improve the specificity of Tandem PSA[®] for the diagnosis of prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 861-867, 1996)

Key words: Prostate cancer, Tandem PSA[®], γ -seminoprotein, Sensitivity, Specificity

緒 言

Prostate specific antigen (以下 PSA) は前立腺のみで産生される蛋白であり, この mRNA は androgen により発現が調節される¹⁾ このように他の腫瘍マーカーに類をみない特異性を有することから, PSA は前立腺癌の優れた腫瘍マーカーとして普及してきた^{2,3)}. すなわち前立腺癌の診断および follow-up における有用性が注目され, アメリカ合衆国では PSA の普及により前立腺癌の新規診断数が急増している⁴⁾

しかし前立腺肥大症でも PSA がしばしば高値を示すため癌との鑑別が困難な例があること, 癌の早期発見が必ずしも容易でないことが難点とされている⁵⁾

本邦においては現在13種類の PSA 測定法が用いられており, それぞれの比較が煩雑であるため, 混乱を招きやすい状況となっている.

1980年代に Tandem PSA という非常に鋭敏な測定法が Hybritech 社により開発され, 1994年に FDA (米国医薬食品局) もこれを前立腺癌のスクリーニン

グに用いることを初めて認可した.

本邦にもこの新しい測定法が導入されたが^{6,7)}, 前述の PSA の問題点を改善できる可能性が期待されるとともに, 国際比較を容易にする測定法として普及することが予想される.

そこでわれわれはこの Tandem PSA を, EIA 法を用いた PSA および γ -seminoprotein と同時に測定し, 比較することにより前立腺癌の診断における有用性につき検討したので報告する.

対 象 と 方 法

対象は1995年1月から7月10日の間に, 前立腺疾患が疑われるため当科で血清前立腺腫瘍マーカー値の測定を行った81症例ののべ108検体である. 全例男性であり, 年齢は42歳から90歳, 平均72.7歳であった.

確定診断は前立腺炎などが疑われた7例を除く全例について前立腺針生検あるいは経尿道的前立腺切除術を施行し, 病理組織診断によってなされた. 前立腺針生検は経会陰的に無作為に6本以上の標本を採取した. 病理組織診断は2名の病理医によりなされた. 血

清腫瘍マーカー測定のための採血はすべて治療開始前に行った。

病期分類および組織学的分類は前立腺癌取り扱い規約⁸⁾に従い、所属リンパ節転移の有無は骨盤部 CT スキャンにより診断した。

前立腺癌の腫瘍マーカーは全症例とも Tandem PSA[®] (Hybritech 社), Markit-M PA[®] (大日本製薬株式会社, 以下 Markit PA と称す), γ -seminoprotein (中外製薬株式会社) を測定した。測定は Special Reference Laboratory 社 (SRL, 東京) に依頼した。なお日本では PSA よりも PA と呼ぶことが多いようであるが、本論文では混乱を避けるため前記のように呼称することとした。

Tandem PSA は 2 種類の単クローン抗体を用いる sandwich type の immunoradiometric assay である。Markit PA はマイクロプレート固相モノクローナル抗体および標識モノクローナル抗体を用いたワンステップ酵素抗体法である。 γ -seminoprotein は日本の久留米大学によってえられた単クローン抗体を用いる enzyme immunoassay 法である⁹⁾

Tandem PSA, Markit PA, γ -seminoprotein の正常値はそれぞれ 4.0 ng/ml 以下, 3.6 ng/ml 以下, 4.0 ng/ml 以下とされており、最小検出感度はそれぞれ 0.2 ng/ml, 0.8 ng/ml, 1 ng/ml である。

統計解析の方法はそれぞれの結果とともに記し、測定法の感度、特異度、正診率の定義は以下の通りである。

感度 (sensitivity) = 陽性であった前立腺癌症例数 / 前立腺癌総症例数 $\times 100$

特異度 (specificity) = 陰性であった前立腺肥大症症例数 / 前立腺肥大症総症例数 $\times 100$

正診率 (accuracy) = (陽性であった前立腺癌症例数 + 陰性であった前立腺肥大症症例数) / (前立腺癌総症例数 + 前立腺肥大症 総症例数) $\times 100$

なお今回の検討には正常コントロール症例を含んでいないこと、国際的に Tandem PSA の cut off 値として 4.0 ng/ml が採用されていることから、あらたに cut off 値を検討することは行わなかった。

結 果

81例の診断は前立腺癌が16例、前立腺肥大症が56例、前立腺炎が4例、その他が5例であった。その他の5例の診断は尿道炎が2例、血精液症が1例、膀胱頸部硬化症疑いが2例であった。

前立腺癌16例の臨床病期別 Tandem PSA 値および前立腺肥大症新患56例の初診時 Tandem PSA 値を Fig. 1 に示す。Markit PA および γ -seminoprotein についても同様にそれぞれ Fig. 2, Fig. 3 に示す Fig. 1 に示す他疾患9例のうち Tandem PSA が高値

を示した6例の内訳は前立腺炎4例、尿道炎1例、膀胱頸部硬化症1例であった。

なお癌と診断された16例のうち2例は、いわゆる T1c 症例であり¹⁰⁾、直腸診および腹部超音波検査でもまったく疑わなかったが、Tandem PSA が高値のため針生検を行い前立腺に限局する癌が証明された。前立腺癌取り扱い規約では、腫瘍マーカーの値は病期分類のための因子として考慮されていないため、この2例については図中では便宜上臨床病期 B に分類した。

Tandem PSA, Markit PA および γ -seminoprotein の特異度、感度および正診率を Table 1 に示す 3 種類の測定法の内 Tandem PSA は最も感度が高いものの、特異度と正診率は最も低かった。

図には示さないが、Tandem PSA と Markit PA は相関係数 $R = 0.953$, Tandem PSA と γ -seminoprotein は $R = 0.823$ といずれも 0.1% 以下の危険率で有意な相関がみられた。Markit PA から Tandem PSA への一次回帰直線は $Y = 3.191X - 0.925$ であった。

前立腺肥大症新患26例の初診時 Tandem PSA 値と経尿道的前立腺切除によりえられた前立腺重量の散布図を Fig. 4 に示す。両者の間には正の相関がみられ ($R = 0.787$)、前立腺重量から Tandem PSA への一次回帰直線は $Y = 0.289X - 0.958$ であった。

Tandem PSA が 4.0 ng/ml より大きい前立腺肥大症新患例と前立腺癌症例において、Tandem PSA と γ -seminoprotein の比の比較を Fig. 5 に示す 平均 \pm 標準偏差は前者、後者でそれぞれ 1.53 ± 0.966 ($n = 15$), 3.21 ± 1.811 ($n = 13$) であり、有意差を認めた ($p = 0.0008$, Mann-Whitney の U 検定)。なお、T1C 症例2例の Tandem PSA/ γ -seminoprotein の値は、3.6および4.1であった。

同様に、Tandem PSA が 4.0 ng/ml より大きく 10.0 ng/ml 未満の値を示した前立腺肥大症6例と前立腺癌2例における Tandem PSA と γ -seminoprotein の比の分布を Fig. 6 に示す。例数は少ないものの、両者の比は癌の場合の方が大きいようであった。

考 察

今回の検討では、前立腺癌16例のうち2例では直腸診および腹部超音波検査でもまったく癌を疑わなかったが、Tandem PSA のみが高値であるという理由で生検を行い癌が診断された。このことから Tandem PSA を用いることによって、従来診断できなかった low stage の癌が診断できる可能性が増大したといえる。一方、臨床病期 C, D の症例に関しては従来の測定法を用いて全例正しく診断できた。

Tandem PSA がこれまでの測定法に比べて優れて

いるのは最小検出感度が 0.2 ng/ml と低値である点である。われわれの回帰直線での検討結果からは,

Markit PSA の正常上限値 3.6 ng/ml, γ -seminoprotein の正常上限値 4.0 ng/ml は Tandem PSA では

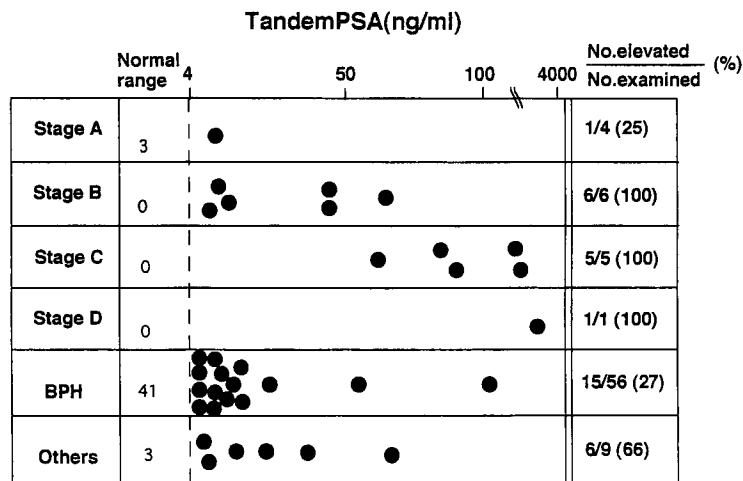


Fig. 1

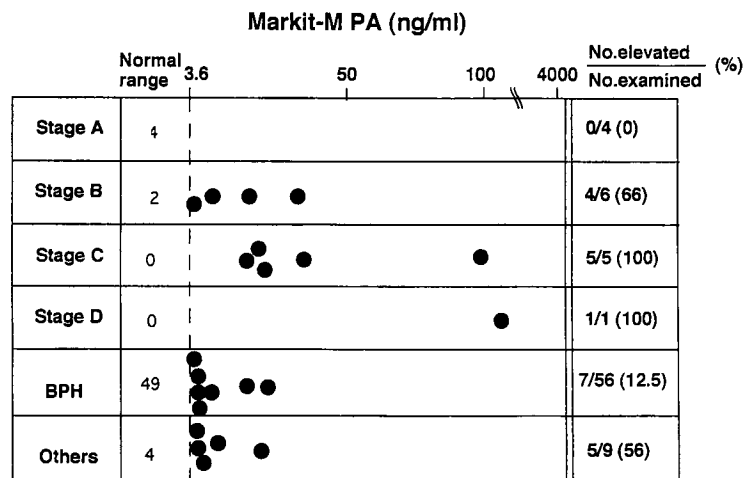


Fig. 2

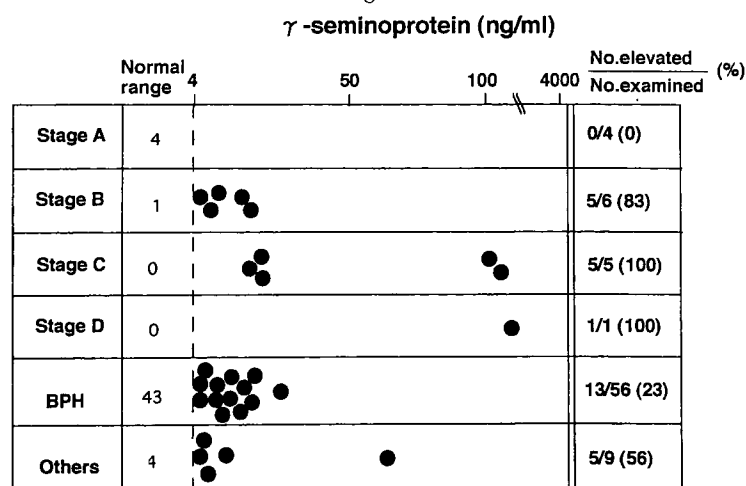


Fig. 3

Serum Tandem PSA (Fig. 1), Markit-M PA (Fig. 2) and γ -seminoprotein (Fig. 3) levels and frequencies of their elevation in patients with prostate cancer and benign disease. These levels are indicated in patients with prostate cancer in each clinical stage. Numerals below the normal range indicate the number of patients within the normal range.

それぞれ 10.6 ng/ml, 8.3 ng/ml に相当する. 従って Tandem PSA を導入することによりおおよそ 4.0

~10 ng/ml の値を示す症例の中にあらたに癌がみつかることが期待されるが, この範囲に入る癌症例はわ

Table 1. Evaluation of the Ability of Tandem PSA, Markit-M PA and γ -Seminoprotein to Predict the Diagnosis of Prostate Cancer

	Tandem PSA	Markit-M PA	γ -seminoprotein
Sensitivity	13/16 (81.3%)	10/16 (62.5%)	11/16 (68.8%)
Specificity	44/65 (67.7%)	53/65 (81.5%)	47/65 (72.3%)
Accuracy	57/81 (70.4%)	63/81 (77.8%)	58/81 (71.6%)

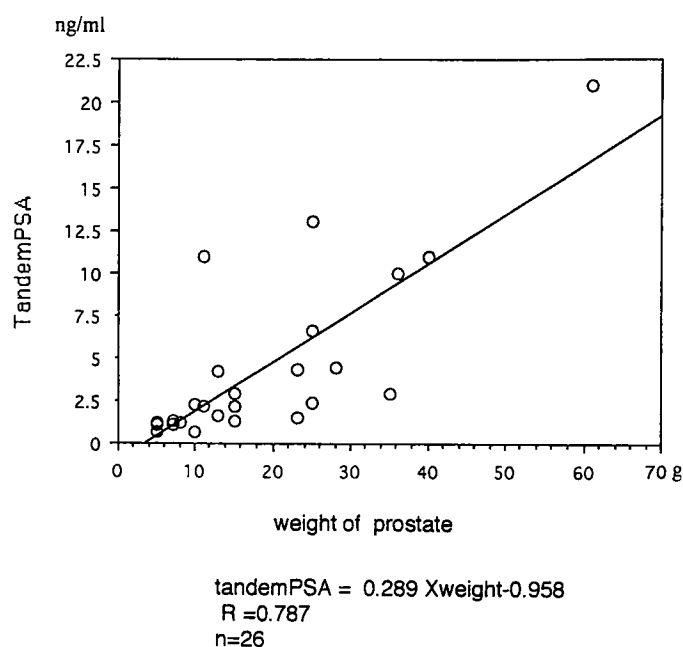


Fig. 4. Correlation between the weight of BPH and the level of Tandem PSA. The correlation is significant ($p < 0.001$).

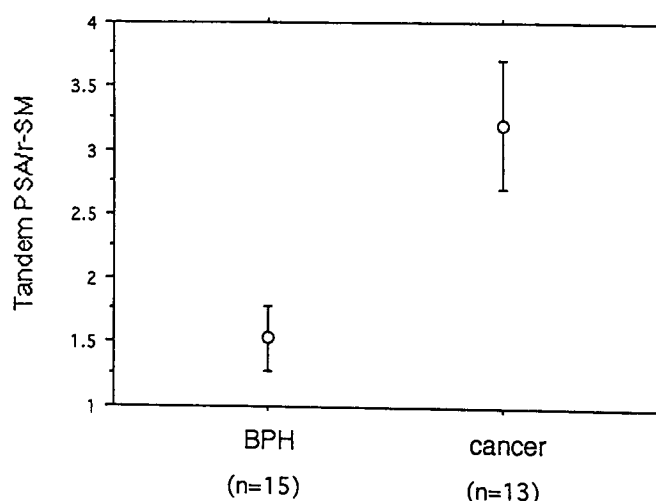


Fig. 5. Comparison of the ratios of Tandem PSA/ γ -seminoprotein in BPH and prostate cancer patients. The open circle and the bar indicate average and standard error, respectively. A significant difference between these two groups is demonstrated ($p = 0.0008$, Mann-Whitney's U test).

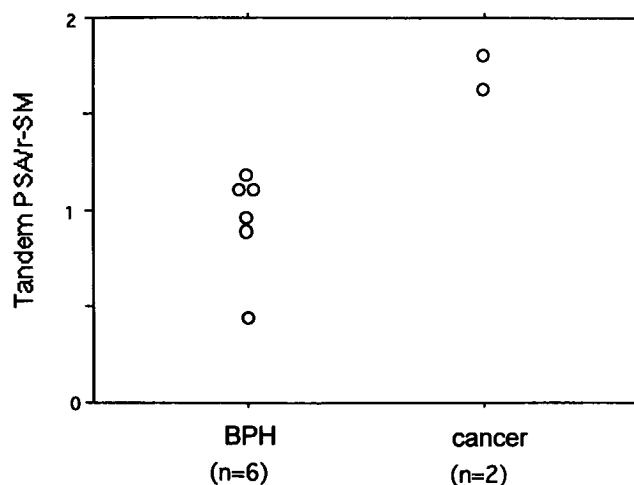


Fig. 6. Distribution of the ratios of Tandem PSA/ γ -seminoprotein in BPH and prostate cancer patients in the range of grey zone ($4 < \text{Tandem PSA} < 10 \text{ ng/ml}$).

れわれの今回の検討結果からも low stage のものである。stage A1 の症例を術前に診断できたとしても臨床的な意義はあまりないので、B 以上が全例異常高値を示したわれわれの検討結果からは、Tandem PSA は low stage の癌を診断するためにはほぼ十分な感度を有しているといえよう。

しかし、前立腺癌の診断に関しては Tandem PSA は従来の測定法に比べて感度が高いものの特異度が低いことが問題であり、前立腺肥大症の症例に対しても結果的に生検する機会が多くなってしまう。Fig. 4 の結果からは、前立腺肥大症の切除重量が約 17.2 g の前立腺肥大症では Tandem PSA が 4.0 ng/ml となる。従って特異度を高めるために前立腺重量（容積）を考慮していわゆる PSA density を検討することは重要である。しかし恥骨上からの超音波や経直腸の超音波検査（TRUS）による計測では誤差が大きいため信頼性に欠ける¹¹⁾ので、PSA density 以外の因子を組み合わせて特異度を向上させる必要があると思われる。

さて γ -seminoprotein は PSA と同一の蛋白であると考えられているむきがあるが、両者の精液からの分離法は異なり、SDS-polyacrylamide gel での解析では異なるバンドを示している¹²⁾

PSA には血中で free のものと antichymotrypsin (ACT) と結合したものとがあり^{13,14)}、Tandem PSA はこれら両者を測定するが、 γ -seminoprotein は主として free の PSA を測定しているとされる¹⁵⁾さらに前立腺癌では、前立腺肥大症に比べて ACT と結合した PSA の割合がより高いことがわかってきた^{13,14)}そこで Demura らは PSA (Eiken) と、 γ -seminoprotein の値の比を検討し、これが癌と肥大症の鑑別に有用であると報告しているが¹⁶⁾、われわれの Tandem PSA と γ -seminoprotein の値の比を用い

た検討結果からもその有用性が示唆される。

前述のように、Tandem PSA の導入により $4.0 \sim 10 \text{ ng/ml}$ の範囲がいわゆるグレイゾーンとして、従来は診断困難であった前立腺癌が見つかることが期待されるものの、前立腺肥大症との鑑別が最も問題となる。自験例では前立腺癌 2 例と前立腺肥大症 6 例がこの範囲の PSA 値を示していた。

つぎに、Tandem PSA が 4.0 ng/ml より高値を示す前立腺癌と肥大症についてのみ PSA/ γ -seminoprotein の値を検討すると、前立腺肥大症での平均 + 標準偏差は 2.50、平均 + 2 × 標準偏差は 3.46 となることから、これらを cut off 値とすると、前立腺癌診断の感度と特異度はそれぞれ 61.5% と 80%、38.5% と 93.3% となる。しかし、グレイゾーンの 8 症例のみを対象にした場合、cut off 値 2.50 では、感度と特異度はそれぞれ 0% と 100% である。また cut off 値 3.46 とした場合も感度と特異度はそれぞれ 0%、100% となる。

したがって Tandem PSA と γ -seminoprotein の比を検討することにより Tandem PSA の特異度を向上させられる可能性が示唆されるものの、グレイゾーンの前立腺癌の診断には問題があるように思われるが、これについては症例数を増やしてさらに検討する必要がある。

さて前述のごとく、Tandem PSA は臨床病期 A、B の診断において他法より勝っているが、これまでも前立腺癌の臨床病期と病理学的病期の間には解離があり、後者の方が high stage になる場合の多いことが示されている¹⁷⁾

現在の前立腺癌取り扱い規約では PSA の値は臨床病期分類を行う際に考慮されないが、前立腺癌の診断手段としては直腸診よりも優れていることが示されているので¹⁸⁾、病期診断をより正確にするためにも、

今後考慮されるべきであろう。

さらに最近では PSA を蛋白の量でとらえるのではなく、その mRNA の発現の有無によりとらえようとする、いわゆる molecular staging の研究があり、前立腺癌の症例でのみ末梢血やリンパ節からひじょうに高感度に PSA の mRNA が検出できることが示されている^{19,20)} その場合、“molecular stage”は従来の病理学的病期よりもさらに high stage になる場合の多いことが示されている^{21,22)}

従って前立腺癌の微少病巣をとらえる、より鋭敏な検査法が確立すれば臨床病期分類もその方法が大きく変わる可能性がある。

Tandem PSA とこれらの結果を組み合わせることにより、より正確に前立腺癌の発見と病期診断が行えるようになることが期待される。

結 語

前立腺疾患が疑われる81症例で Tandem PSA を Markit-M PA, γ -seminoprotein と同時に測定し、Tandem PSA の前立腺癌の診断における有用性について検討した。81症例の診断は前立腺癌16例、前立腺肥大症56例、その他9例であった。前立腺癌16例中には T1c 症例が2例含まれていた。Tandem PSA, Markit-M PA および γ -seminoprotein の感度はそれぞれ81.3%, 62.5%, 68.8%であり、特異度はそれぞれ67.7%, 81.5%, 72.3%であった。また Tandem PSA と γ -seminoprotein の比を比較検討すると、Tandem PSA が 4.0 ng/ml より大きい前立腺肥大症と前立腺癌症例において、この比は、それぞれ 1.53 ± 0.966 , 3.21 ± 1.811 (平均±標準偏差)であり、有意差を認めた ($p=0.0008$)。

文 献

- 1) Montgomery BT, Young CY, Bilhartz D, et al.: Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA) glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCap. *Prostate* **21**: 63-73, 1992
- 2) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al.: Quantification of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* **40**: 4658-4662, 1980
- 3) Oesterling JE: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **145**: 907-923, 1991
- 4) Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al.: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* **273**: 548-552, 1995
- 5) 荒井陽一: 前立腺癌腫瘍マーカー—PSA を中心に—. *日泌尿会誌* **85**: 1575-1592, 1994
- 6) 栗山 学, 山本直樹, 篠田育男, ほか: 日本人症例における TANDEM PSA の臨床的評価と他法との比較. *泌尿紀要* **41**: 39-46, 1995
- 7) 瀬川 普, 須山一穂, 川上達央, ほか: 血清前立腺特異抗原を用いた人間ドック前立腺癌検診. *日泌尿会誌* **86**: 1711-1719, 1995
- 8) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科 病理前立腺癌取扱い規約, 第2版, pp.40-41, 金原出版, 東京, 1992
- 9) 江藤耕作, 河合 忠, 石井 勝, ほか: ガンマセミノプロテイン [γ -Seminoprotein (γ -Sm)] 血清中濃度測定の前立腺癌診断への応用. *日泌尿会誌* **76**: 1836-1842, 1985
- 10) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* **271**: 368-374, 1994
- 11) Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* **152**: 2031-2036, 1994
- 12) 原 三郎, 井上徳治, 小柳嘉子, ほか: 抗ヒト精漿の作成並びにその免疫電気泳動学的検討 (体液の法医学的研究 VII) *日法医誌* **20**: 356, 1966
- 13) Stenman UH, Leinonen L and Aftan O: A complex between prostate specific antigen and A1-antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* **51**: 222-226, 1991
- 14) Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al.: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with a-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* **37**: 1618-1625, 1991
- 15) Kawakami K, Tsukada T and Nakayama T: Analysis on inhibitory reaction of gamma-Sm, a marker for prostate cancer. *Jpn J Clin Path suppl* **40**: 245-249, 1992
- 16) Demura T, Watarai Y, Togashi M, et al.: Measurement of prostate specific antigen and γ -seminoprotein ratio: a new means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* **150**: 1740-1745, 1993
- 17) 田口 功, 岡根谷利一, 米山威久, ほか: 根治的前立腺全摘除術を施行した症例の臨床および病理組織学的検討. *日泌尿会誌* **87**: 772-779, 1996
- 18) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* **151**: 1283-1290, 1994
- 19) Moreno JG, Croce CM, Fischer R, et al.: Detection of hematogenous micrometastasis in patients with

- prostate cancer. *Cancer Res* **52** : 6110-6112, 1992
- 20) Deguchi T, Doi T, Ehara H, et al. : Detection of micrometastatic prostate cancer cell in lymph node by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* **53** : 5350-5354, 1993
- 21) Katz AE, Olsson CA, Raffo A, et al. : Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology* **43** : 765-775, 1994
- 22) Cama C, Olsson CA, Raffo AJ, et al. : Molecular staging of prostate cancer. II. A comparison of the application of an enhanced reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen. *J Urol* **153** : 1373-1378, 1995

(Received on March 6, 1996)

(Accepted on July 9, 1996)